

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 C 257/18		C 0 7 C 257/18	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/167		A 6 1 K 31/167	4 C 0 6 2
	31/335		4 C 0 8 6
	31/403		4 C 2 0 4
	31/404		4 C 2 0 6
		31/404	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 25 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-359201(P2000-359201)	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成12年11月27日 (2000.11.27)	(72) 発明者	伊藤 清隆 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平11-340333	(72) 発明者	グレン W スピアース 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内
(32) 優先日	平成11年11月30日 (1999.11.30)	(74) 代理人	100091683 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
最終頁に続く			

## (54) 【発明の名称】 新規アミド化合物

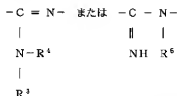
## (57) 【要約】

【課題】 本発明は新規アミド化合物またはそれらの塩に関する。さらに詳しくは、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 拮抗作用等の薬理活性を有する新規アミド化合物またはそれらの塩を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基、 $R^2$ は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、または低級アルキルチオ基およびトリハロ (低級) アルキル基で置換されたインドリン-1-イル基、Aは式:

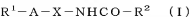


(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ はそれぞれ水素または低級

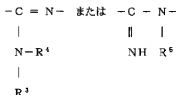
アルキル基である。) およびXはフェニレン基または低級アルキレン基である。) で示される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ は置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環基、 $R^2$ は置換基を有しているもよい縮合フェニル基、置換基を有しているもよいフェニル基、または低級アルキルチオ基およびトリハロ (低級) アルキル基で置換されたインドリン-1-イル基、Aは式:



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素または低級アルキル基である。)、およびXはフェニレン基または低級アルキレン基である。) で示される化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は新規アミド化合物またはそれらの塩に関する。さらに詳しくは、5-HT<sub>2C</sub>拮抗作用等の薬理活性を有する新規アミド化合物またはそれらの塩に関する。

【0002】 該化合物またはそれらの塩は、ヒトおよび動物の例えば、不安、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系 (CNS) の障害; コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどのような薬物乱用による禁断症状; 精神分裂症; あるいは脊髄損傷および/または水頭症のような頭部損傷などに関連

する疾患等の治療あるいは予防に対する5-HT拮抗剤、特に5-HT<sub>2C</sub>受容体拮抗剤として有用である。

【0003】

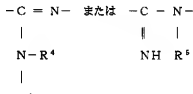
【従来の技術】 5-HT<sub>2C</sub>受容体拮抗活性を有する化合物はPCTに基づいて公開された国際特許出願 (国際公開番号 WO95/21844, WO95/29177, WO96/39382) 等に記載されている。

【0004】

【発明の構成】 広範な研究の結果、本発明者らは、強力な薬理活性を有する新規化合物を得ることができた。本発明の化合物は、新規であり、次の一般式 (I) によって表される。



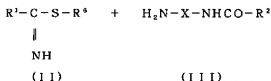
(式中、 $R^1$ は置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環基、 $R^2$ は置換基を有しているもよい縮合フェニル基、置換基を有しているもよいフェニル基、または低級アルキルチオ基およびトリハロ (低級) アルキル基で置換されたインドリン-1-イル基、Aは式:



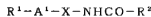
(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素または低級アルキル基である。)) で示される基、およびXはフェニレン基または低級アルキレン基である。)

【0005】 本発明の目的化合物 (I) は、次の方法により製造することができる。

製造法 1



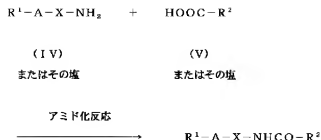
縮合反応



【0006】 製造法 2

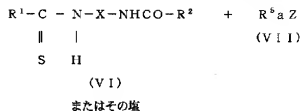
(1a)

またはその塩

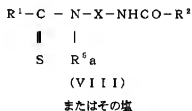


(I)  
またはその塩

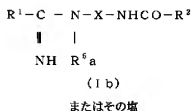
【0007】製造法3



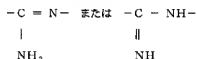
↓



↓ NH<sub>3</sub>



【0008】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびXは、それぞれ前記と同じであり、A<sup>1</sup>は



で示される基、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>aはそれぞれ低級アルキル基であり、Zはハロゲンである。)

【0009】目的化合物(I)またはその塩は、たとえば、本明細書中で実施例において説明した操作法またはそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

る。

【0010】目的化合物(I)またはその塩の製造に用いる原料は、たとえば、本明細書中で製造例において説明した操作法またはそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

【0011】化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)および(VII)の好適な塩は慣用の非毒性で医薬的に許容可能な塩であり、そしてそれらには塩基との塩または酸付加塩、例えば無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩

等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩;有機塩基との塩、例えば、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等);無機酸付加塩(例えば、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等);有機カルボ酸またはスルホン酸付加塩(例えば、羧酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等);塩基性または酸性アミノ酸(例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との塩等が挙げられる。

【0012】この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に含まれる種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。

【0013】「低級」とは、他に指示しない限り、1から6個の炭素原子、好ましくは1から4個の炭素原子を意味する。

【0014】好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のような直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素数1から6個のアルカンの残基を意味し、その好ましい例としてはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が挙げられる。好適な「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル等が挙げられる。好適な「アリール基」としては、フェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル(たとえば1, 2-ジヒドロナフチル, 1, 4-ジヒドロナフチルなど)、テトラヒドロナフチル(たとえば1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなど)、インデニル、アントリルなどが挙げられ、それらのうちでも好ましいのは(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリールであり、より好ましいのはフェニル、ナフチルである。

【0015】好適な「縮合フェニル基」としては、フルオレニル、ナフチル、インドリル、カルバゾリル、2, 3-シクロペンタインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピニル等が挙げられる。

【0016】好適な「低級アルキルチオ基」としては、低級アルキル部分が先に例示したものが挙げられ、好ましくはメチルチオ基が挙げられる。

【0017】好適な「トリハロ(低級)アルキル基」としては、低級アルキル部分が先に例示したものであり、かつハロゲン部分がクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨードのものが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルが挙げられる。

【0018】好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラ

メチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ジメチルメチレン等のような炭素原子1から6個を有する直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられ、好ましくは炭素原子1から4個を有するものが挙げられる。好適な「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を挙げることができ、例としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ジヒドロビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル, 1H-1, 2, 3-トリアゾリル, 2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(たとえば1H-テトラゾリル, 2H-テトラゾリルなど)など;窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピベリジル、ピベラジニルなど;窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、インドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど;酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル, 1, 3, 4-オキサジアゾリル, 1, 2, 5-オキサジアゾリル)など;酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドノルニルなど;酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル, 1, 2, 4-チアジアゾリル, 1, 3, 4-チアジアゾリル, 1, 2, 5-チアジアゾリルなど)、ジヒドロチアジニルなど;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオールなど;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル, 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾリルなど;酸素原子1個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員の)

の不飽和複素半環基、たとえばフリルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（好ましくは5または6員）の不飽和複素半環基、たとえばビドロオキサチニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチエニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾキサチニル；などを挙げることができる。これらの中で好ましくは、ビリジル基が挙げられる。

【0019】「置換基を有しているもよいアリール基」、「置換基を有しているもよい複素環基」、「置換基を有しているもよい縮合フェニル基」、または「置換基を有しているもよいフェニル基」における好適な置換基としては、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる）、ハロゲン基（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨードが挙げられる）、トリハロ（低級）アルキル基（先に例示したものが挙げられる）を挙げることができる。

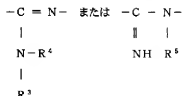
【0020】「置換基を有しているもよいアリール基」におけるより好適な置換基としては、ハロゲン基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはクロロまたはフルオロが挙げられる）、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、好ましくはメチルが挙げられる）、低級アルコキシ基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはメトキシが挙げられる）を挙げることができる。

【0021】「置換基を有しているもよい縮合フェニル基」におけるより好適な置換基としては、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる）、トリハロ（低級）アルキル基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルが挙げられる）、ハロゲン基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはクロロまたはフルオロが挙げられる）を挙げることができる。

【0022】「置換基を有しているもよいフェニル基」におけるより好適な置換基としては、低級アルコキシ基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはメトキシが挙げられる）を挙げることができる。

【0023】化合物（I）の実施態様について以下説明する。化合物（I）の好ましい例としては、R<sup>1</sup>がハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1個以上（より好ましくは1個）の置換基を有しているもよいフェニル基；ハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1個以上（より好ましくは1個）の置換基を有しているもよいナフチル基；またはハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1個以上（より好ましくは1個）の置換基を有しているもよいビリジル基であ

り、R<sup>2</sup>が低級アルキル、トリハロ（低級）アルキルおよびハロゲンからなる群から選ばれた1個から3個（より好ましくは1個から2個）の置換基を有しているもよい縮合フェニル基；1個以上（より好ましくは1個）の低級アルコキシを有しているもよいフェニル基、または低級アルキルチオ基およびトリハロ（低級）アルキル基で置換されたインドリン-1-イル基であり、Aが式：



で表され、式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素または低級アルキル基であり、およびXがフェニル基または低級アルキレン基である、化合物およびその塩が挙げられる。

【0024】本発明の目的化合物（I）の製造法1〜3について以下に更に詳細に説明する。

#### 【0025】製造法1

目的化合物（Ia）またはその塩は、化合物（II）またはその塩を、化合物（II）またはその塩と反応させ、縮合反応に付することにより製造できる。この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ビリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。

【0026】反応は、辛酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸などの有機酸または無機酸の存在下で実施することもできる。

【0027】反応温度は特に限定されないが、通常、室温または加熱下で行われる。この方法の反応は、後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

#### 【0028】製造法2

目的化合物（I）またはその塩は、化合物（IV）またはその塩を、化合物（V）またはその塩と反応させ、アミド化反応に付することにより製造できる。

【0029】この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ビリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。

【0030】反応は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばト

リエチルアミンなど)、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N、N-ジ（低級）アルキルベンジルアミンなどの無機塩基または有機塩基の存在下で実施することもできる。

【0031】反応温度は特に限定されないが、通常、室温または加熱下で行われる。この方法の反応は、後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

### 【0032】製造法3

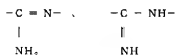
目的化合物（1b）またはその塩は、化合物（V1）またはその塩を、化合物（V11）と反応させ（N-アルキル化反応）、次いでNH<sub>3</sub>と反応させる（縮合反応）ことにより製造できる。

【0033】N-アルキル化反応は、常法、例えば化合物（V1）またはその塩を低級アルキルハライド化合物と反応させることによって行うことができる。N-アルキル化反応は、通常、水、アセトニトリル、アルコール等のような溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されないが、通常、室温または加熱下で行われる。

【0034】縮合反応は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。

【0035】反応温度は特に限定されないが、通常、室温または加熱下で行われる。この方法の反応は、後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

【0036】本発明の目的化合物（1）は、慣用の方法、たとえば抽出、沈殿、分別結晶、再結晶、各種クロマトグラフィ等により単離、精製することができる。また、異性体



は慣用の方法によって相互に変換することができる。さらにまた、中間体は単離することなく、反応混合物のま

ま次の工程で用いてもよい。

【0037】このようにして得られた目的化合物（1）は、慣用の方法でその塩に変えることができる。

【0038】目的化合物（1）およびその塩は、溶媒和【例えば包接化合物（例えば水和物等）】を含む。

【0039】本発明の目的化合物（1）は、5-HT拮抗作用、特に5-HT<sub>2A</sub>拮抗作用のような薬理活性を示し、従って、不安、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系（CNS）障害；コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンのような薬物乱用による禁断症状；精神分裂症；あるいは脊髄損傷および／または水頭症のような頭部損傷などに関連する疾患等の治療あるいは予防に対する5-HT拮抗剤として有用である。

【0040】本発明の目的化合物（1）の有用性を示すために、本発明の代表的化合物の薬理活性を以下に示す。

### 試験方法

#### [<sup>3</sup>H]—メスラーギン結合

5-HT<sub>2C</sub>結合部位に対する被験薬の親和性は、ラットの前部前頭葉皮質における [<sup>3</sup>H]—メスラーギン置換能力を評価することによって測定できる。用いた方法は、パソズ（Pasos）らの1984年の方法と同様であった。膜懸濁液（500 μl）を、CaCl<sub>2</sub> 4 mMおよびアスコルビン酸0.1%を含むトリ塩酸緩衝液（pH 7.4）中の [<sup>3</sup>H]—メスラーギン（1 nM）と共に37℃で30分間インキュベートした。非特異結合をミアンセリン（1 μM）の存在下で測定した。30 nMのスピベロンを用いて、5-HT<sub>2A</sub>部位への結合を防止した。被験薬（10<sup>-6</sup> M）を100 μl容積に加えた。全アッセイ容積は1000 μlであった。ブランドセルハーバスターを用いる高速濾過によって、インキュベーションを停止し、放射能をシンチレーション計測法で測定した。4パラメーターロジスティックプログラム（デリーン（DeLean）1978）を用いてIC<sub>50</sub>値を求め、pKi（阻害定数の負の対数）をチェンブルゾフ（Cheng Prusoff）式から計算した。

$$\text{Ki} = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \text{C/Kd}} \quad \text{Ki} = \text{阻害定数} \quad \text{C} = [\text{H}] \text{—メスラーギンの濃度}$$

【0041】試験化合物 1+C/Kd Kd = 5-HT<sub>2C</sub> 結合部位に対するメスラーギンの親和性

- (a) N— [3— (イミノベンジルアミド) フェニル]—1-フルオレンカルボキサミド・ヨウ化水素酸塩  
(b) N— [3— (N<sup>1</sup>メチルアミノベンジジエンアミド) フェニル]—1-フルオレンカルボキサミド  
(c) N— [3— (N<sup>1</sup>メチルイミノベンジルアミド) フェニル]—1-フルオレンカルボキサミド

#### 【0042】試験結果

試験結果を表1に示す。

#### 【表1】

試験化合物	阻害率 (%)
(a)	100
(b)	82
(c)	86

【0043】治療あるいは予防の投与目的で、本発明の化合物(1)およびその塩は、経口の、あるいは腸管外からの、あるいは外用の投与に適した有機または無機の固体または液状賦形剤のような医薬上許容しうる担体と混合して該化合物を有効成分として含有する慣用の医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、ローション剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、懸濁液剤、シロップ、エマルジョン、レモネード等が挙げられる。

【0044】必要に応じて、上記製剤中には、補助剤、安定化剤、潤滑剤、あるいは他の一般的に用いられる添加剤、例えばラクトース、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂およびエチレンジグリコール等、を配合させてもよい。

【0045】化合物(1)の投与量は、患者の年齢および症状、疾患の種類、適用される化合物(1)の種類により変化する。一般には、一日あたり0.01mgから約500mg程度が患者に投与される。病気の治療には、発明の目的化合物(1)が、平均一回投与量約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mgとして用いられる。

【0046】以下、製造例および実施例に従って、本発明をさらに詳細に説明する。

#### 【実施例】製造例1

1-フルオレンカルボン酸(20.59g)のジクロロメタン(200ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中懸濁液に、氷冷下で塩化オキサリル(10.3ml)を加えた。混合物を常温で2時間攪拌し、アンル塩化物の澄んだ溶液を得た。得られた溶液を留去し、ジクロロメタン(200ml)に溶解した。溶液に3-ニトロアニリン(14.2g)のジクロロメタン(300ml)中溶液を滴下し、トリethylアミン(15ml)、そして4-ジメチルアミノピリジン(1.20g)を加えた。混合物を常温で20時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)を滴下した。得られた物質を収集し、ジクロロメタン、メタノール、水で順次洗浄し、乾燥して、N-(3-ニトロフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(24.32g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.23 (2H, s), 7.30-7.50 (2H, m), 7.50-

7.75 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=9Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.10-8.25 (2H, m), 8.88 (1H, t, J=2Hz), 10.82 (1H, br s)

#### 【0047】製造例2

N-(3-ニトロフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(54.3g)のエタノール(1000ml)と水(500ml)中懸濁液に、穏やかな還流下で塩化アンモニウム(6.15g)と鉄粉(55.1g)を加えた。還流をさらに2時間続け、そして冷却した。無機物をセライトを通した濾過で取り除いた。セライトをエタノールとクロロホルム-メタノール(9:1v/v)で順次洗浄した。合わせた濾液を留去し、水酸化ナトリウム水溶液(0.1N, 2000ml)とクロロホルム-メタノール(9:1v/v, 4000ml)に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、留去し、粉砕して、N-(3-アミノフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(41.97g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.17 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=8Hz), 6.80-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, br s), 7.30-7.75 (5H, m), 7.96 (1H, d, J=6Hz), 8.08 (1H, d, J=7Hz), 10.04 (1H, s)

#### 【0048】実施例1

N-(3-アミノフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(100mg)のメタノール(5ml)中混合物にメチル 4-オキシベンゾイミデート・ヨウ化水素酸塩(112mg)と酢酸(0.019ml)を加えた。混合物を40℃で16時間攪拌した。冷却後、沈殿物を濾過し、濾液をクロロホルム-メタノール(0-10%, v/v)で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(33mg)を得た。

mp: 299-301℃

IR (KBr): 1647 cm<sup>-1</sup>

MS: 404 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.20 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.50-7.85 (8H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=7Hz), 9.00-9.50 (1H, br s), 9.50-10.00

(1H, br s), 10.63 (1H, s), 11.51 (1H, brs)

#### 【0049】実施例2

N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(50mg)のクロホルム(9ml)とメタノール(1ml)の中懸濁液に、0.1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えた。混合物を激しく振り、分離させ有機層を得た。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、留去し、ジソプロピルエーテルで粉砕し、N-[3-(アミノベンジリデンアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド(34.3mg)を得た。

mp: 184-187℃

IR (KBr): 1643, 1594 cm<sup>-1</sup>

MS: 404 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.19 (2H, s), 6.36 (2H, brs), 6.63 (1H, d, J=7Hz), 7.20-7.80 (11H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=7Hz), 10.26 (1H, s)

#### 【0050】実施例3

N-(3-アミノフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(37.58g)のメタノール(750ml)中混合物にメチル チオベンズイミデート・ヨウ化水素酸塩(69.85g)を加えた。混合物を6時間還流した。冷却後、混合物を留去しクロホルム-エタノール(9:1 v/v, 1700ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(700ml)に分配した。沈殿物を濾過し、有機層を得た。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた物質を熱したメタノール(40℃, 200ml)で2度洗浄し、エタノール(1440ml)から再結晶し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド(28.87g)を得た。得られた遊離塩基をメタノール(700ml)中に懸濁し、1N塩酸(107ml)を加えた。常温で3時間攪拌した後、得られた結晶を濾過によって収集し、メタノールで洗浄し、乾燥して、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド・塩酸塩(26.68g)を得た。

mp: >300℃

IR (KBr): 1643, 1599 cm<sup>-1</sup>

MS: 404 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.22 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.50-7.90 (8H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.05-8.20 (2H, m), 9.12 (1H, br s), 9.95 (1H, br s), 10.75 (1H, s), 11.76 (1H, br s)

#### 【0051】実施例4

N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド(1.00g)のメタノール(20ml)中懸濁液にメタンスルホン酸(0.18ml)を加えた。混合物を2時間攪拌し、留去し、ジソプロピルエーテルとエタノール(4:1 v/v)で粉砕し、N-[3-(アミノベンジリデンアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド・メタンスルホン酸塩(0.99g)を得た。

mp: 120-135℃

IR (KBr): 1657, 1603 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.32 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=7Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.50-7.85 (8H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 9.12 (1H, br s), 9.88 (1H, br s), 10.65 (1H, br s), 11.51 (1H, br s)

#### 【0052】製造例3

1-フルオレンカルボン酸(200mg)のジクロロメタン(10ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中懸濁液に、氷冷下で塩化オキサリル(0.091ml)を加えた。混合物を常温で2時間攪拌し、酸塩化物の澄んだ溶液を得た。得られた溶液を1,3-ジアミノプロパン(0.4ml)のジクロロメタン(10ml)中溶液に滴下した。混合物を常温で1時間攪拌し、1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、クロホルム-メタノール-アンモニア水(9:1:0.1, v/v/v)で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、N-(3-アミノプロピル)-1-フルオレンカルボキサミド(120mg)を得た。

IR (KBr): 1633 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.63 (2H, qu int, J=7Hz), 2.64 (2H, t, J=7Hz), 3.36 (2H, q, J=7Hz), 4.14 (2H, s), 7.20-7.70 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=7Hz, J=1Hz), 8.03 (1H, dd, J=7Hz, J=1Hz), 8.46 (1H, br t, J=5Hz)

#### 【0053】実施例5

N-(3-アミノプロピル)-1-フルオレンカルボキサミド(110mg)のメタノール(10ml)中混合物にメチル チオベンズイミデート・ヨウ化水素酸塩(231mg)と酢酸(0.024ml)を加えた。混合物を8時間還流した。冷却後、混合物をクロホルム(70ml)と0.1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、クロホルム-メタノール-アンモニア水(9:1:0.1, v/v/v)で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精



製した。得られた遊離塩基の部分を合わせ、留去し、酢酸エチル(2 ml)中に溶解させた。溶液に4 N酢酸エチル塩酸溶液(0.5 ml)を加えた。得られた物質を収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、N-[3-(イミノベンジルアミノ)プロピル]-1-フルオレンカルボキサミド・塩酸塩(4.4 mg)を得た。

mp: 140~160°C

IR (KBr): 1628 cm<sup>-1</sup>

MS: 370 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.80-2.10 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.17 (2H, s), 7.30-7.85 (10H, m), 7.95 (1H, d, J=6 Hz), 8.05 (1H, d, J=7 Hz), 8.61 (1H, br t, J=6 Hz), 9.17 (1H, s), 9.51 (1H, br s), 9.88 (1H, br t, J=6 Hz)

#### 【0054】製造例4

1-フルオレンカルボン酸(100 mg)のジクロロメタン(10 ml)、N、N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml)中懸濁液に氷冷下で塩化オキサリル(0.25 ml)を加えた。混合物を常温で1時間攪拌し、留去し、再びジクロロメタン(5 ml)中に溶解させ、アシル塩化物の澄んだ溶液を得た。得られた溶液を1, 4-ジアミノベンゼン(0.51 g)とトリエチルアミン(0.36 ml)のジクロロメタン(10 ml)中溶液に滴下した。混合物を常温で2時間攪拌した。得られた混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルム-メタノール(0-2%, v/v)で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、N-(4-アミノプロピル)-1-フルオレンカルボキサミド(0.17 g)を得た。

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.17 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.56 (2H, d, J=8 Hz), 7.30-7.70 (7H, m), 7.96 (1H, d, J=7 Hz), 8.06 (1H, d, J=7 Hz), 9.93 (1H, s)

#### 【0055】実施例6

N-(4-アミノフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(0.15 g)のメタノール(10 ml)中混合液にメチル チオベンズイミデート・ヨウ化水素酸塩(0.28 g)を加えた。混合物を19時間還流した。冷却後、混合物を留去し、クロロホルム-エタノール(9:1 v/v, 100 ml)と1 N水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)に分配した。有機層を得て、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去し、クロロホルム-メタノール(0-10%, v/v)で溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、N-[4-(N'-フェニルアミノ)]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド(87 mg)を得

た。

mp: 245-250°C

IR (KBr): 1647 cm<sup>-1</sup>

MS: 404 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.20 (2H, s), 6.41 (2H, br s), 6.89 (2H, d, J=7 Hz), 7.30-7.90 (10H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=7 Hz), 10.25 (1H, s)

#### 【0056】製造例5

4-クロロベンズニトリル(5.50 g)、チオアセトアミド(6.01 g)、N、N-ジメチルホルムアミド(5 ml)、濃硫酸(1 ml)の混合物を70°Cで1時間加熱した。冷却し、酢酸エチル(200 ml)で希釈し、水(100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 ml)および食塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラム(塩化メチレン/メタノール)で精製し、イソプロピルエーテルで洗浄して、4-クロロベンズチオアミド(2.32 g)を得た。

mp: 130-131°C

IR (KBr): 3298, 3267, 3153, 1620 cm<sup>-1</sup>

MS: 172, 174 (M+1, C1同位体)

NMR (DMSO, δ): 7.50 (2H, d, J=8), 7.88 (2H, d, J=8 Hz), 9.57 (1H, br s), 9.96 (1H, br s)

#### 元素分析:

計算値: C; 48.98, H; 3.52, N; 8.16  
実測値: C; 49.09, H; 3.49, N; 8.13

#### 【0057】製造例6

4-クロロベンズチオアミド(858 mg)とヨウ化メチル(0.62 ml)のテトラヒドロフラン(8 ml)中混合液を室温で一晩攪拌した(1時間後沈殿物が生じた)。翌日、イソプロピルエーテル(10 ml)を加え、濾過して収集し、イソプロピルエーテルで洗浄し(3回、各5 ml)、風乾(5分)、S-メチル 4-クロロベンズチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(1.38 g)を得た。

mp: 172-174°C

IR (KBr): 3107, 2964, 1583 cm<sup>-1</sup>

MS: 186, 188 (フリー体+1, C1同位体)

NMR (DMSO, δ): 2.79 (3H, s), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.7 Hz)

#### 【0058】実施例7

S-メチル 4-クロロベンズチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(314 mg)とN-(3-アミノフェニル)-1-フルオレンカルボキサミド(150 mg)のメタノール(3.0 ml)中混合液を還流下で加熱した。4時

間後、冷却し、水(100ml)で希釈し、1N水酸化ナトリウム(2ml)を加え、10:1塩化メチレン/メタノールで抽出した(200ml、次いで50mlで2回)。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラム(塩化メチレン/メタノール=塩化メチレン/メタノール/アンモニア)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-[3-[アミノ(4-クロロベンジリデン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド(117mg)を得た。

mp: 223-225°C

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 438, 440 (M+1, C1同位体)

NMR (DMSO, δ): 4.19 (2H, s), 6.40 (2H, br s), 6.61 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.25-7.73 (10H, m), 7.95-8.04 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=6.8 Hz), 10.26 (1H, s)

元素分析:

計算値+(MeOH)<sub>0.6</sub>+(H<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>: C; 70.66, H; 5.16, N; 8.89

実測値: C; 70.71, H; 4.98, N; 8.78

【0059】製造例7

製造例5と同様にして4-メチルベンゾニトリルから4-メチルベンゾチオアミドを得た。

mp: 160-161°C

IR (KBr): 3375, 3275, 3157, 1620 cm<sup>-1</sup>

MS: 152 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.33 (3H, s), 7.21 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.2 Hz), 9.41 (1H, br s), 9.77 (1H, br s)

【0060】製造例8

製造例6と同様にしてS-メチル 4-メチルベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 183-185°C

IR (KBr): 3157, 3005, 1660, 1602 cm<sup>-1</sup>

MS: 166 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.43 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz)

【0061】実施例8

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(4-メチルベンジリデン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 117-119°C

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 418 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.37 (3H, s), 4.

19 (2H, s), 6.45 (2H, br s), 6.63 (1H, d, J=8 Hz), 7.24-7.73 (10H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.1 Hz), 10.26 (1H, br s)

元素分析:

計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1.25</sub>: C; 76.43, H; 5.84, N; 9.55

実測値: C; 76.48, H; 6.01, N; 9.34

【0062】製造例9

製造例5と同様にして4-メトキシベンゾニトリルから4-メトキシベンゾチオアミドを得た。

mp: 151-152°C

IR (KBr): 3365, 3273, 3155, 1626, 1597 cm<sup>-1</sup> MS: 168 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.81 (3H, s), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 9.32 (1H, br s), 9.65 (1H, br s)

元素分析:

計算値: C; 57.46, H; 5.42, N; 8.38

実測値: C; 57.30, H; 5.37, N; 8.45

【0063】製造例10

製造例6と同様にしてS-メチル 4-メトキシベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 163-165°C

IR (KBr): 3190, 3024, 1664, 1599 cm<sup>-1</sup>

MS: 182 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.20 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.9 Hz)

【0064】実施例9

実施例7と同様にして、N-[3-[アミノ(4-メトキシベンジリデン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 117-119°C

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 434 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.82 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.45 (2H, br s), 6.63 (1H, d, J=8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.22-7.73 (8H, m), 7.90-8.01 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=7.1 Hz), 10.26 (1H, br s)

元素分析:

計算値+(MeOH)<sub>1/3</sub>+(H<sub>2</sub>O)<sub>1</sub>: C; 73.63, H; 5.74, N; 9.09

実測値: C; 73.74, H; 5.79, N; 8.99

#### 【0065】製造例11

製造例5と同様にして4-フルオロベンゾニトリルから4-フルオロベンゾチオアミドを得た。

mp: 147-148°C

IR (KBr): 3363, 3288, 3176, 1628, 1599 cm<sup>-1</sup> MS: 156 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 7.20-7.30 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 9.51 (1H, br s), 9.89 (1H, br s)

元素分析:

計算値: C; 54.17, H; 3.90, N; 9.03  
実測値: C; 54.04, H; 3.80, N; 8.97

#### 【0066】製造例12

製造例6と同様にしてS-メチル 4-フルオロベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 171-174°C

IR (KBr): 2956, 1593 cm<sup>-1</sup>

MS: 170 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.82 (3H, s), 7.53 (2H, dd, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.93-8.00 (2H, m)

元素分析:

計算値: C; 32.34, H; 3.05, N; 4.71  
実測値: C; 32.54, H; 3.02, N; 4.67

#### 【0067】実施例10

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(4-フルオロベンジリデン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 111-114°C

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 422 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.19 (2H, s), 6.40 (2H, br s), 6.62 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.23-7.73 (10H, m), 7.95-8.12 (4H, m), 10.26 (1H, s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>4/3</sub>: C; 72.80, H; 5.13, N; 9.43  
実測値: C; 72.70, H; 5.16, N; 9.10

#### 【0068】製造例13

製造例5と同様にして3-メチルベンゾニトリルから3-メチルベンゾチオアミドを得た。

MS: 152 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.34 (3H, s), 7.24-7.33 (2H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 9.44 (1H, br s), 9.82 (1H, br s)

#### 【0069】製造例14

製造例6と同様にして、S-メチル 3-メチルベンゾ

チオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 81-87°C

IR (KBr): 2941, 1651, 1516 cm<sup>-1</sup>  
MS: 166 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.42 (3H, s), 2.81 (3H, s), 7.48-7.68 (4H, m), 11.7 (1H, br s)

#### 【0070】実施例11

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(3-メチルベンジリデン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 190-192°C

IR (KBr): 3440, 3273, 3045, 1643 cm<sup>-1</sup>

MS: 418 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.38 (3H, s), 4.19 (2H, s), 6.36 (2H, br s), 6.63 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.25-7.81 (12H, m), 7.97 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.2 Hz), 10.26 (1H, s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>1/2</sub>: C; 78.85, H; 5.67, N; 9.85

実測値: C; 78.77, H; 5.53, N; 9.80

#### 【0071】製造例15

製造例5と同様にして2-ナフタレンカルボニトリルから2-ナフタレンカルボチオアミドを得た。

mp: 151-152°C

IR (KBr): 3350, 3278, 3147, 1622 cm<sup>-1</sup>

MS: 188 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 7.57-7.65 (2H, m), 7.90-8.06 (4H, m), 8.43 (1H, s), 9.66 (1H, br s), 9.97 (1H, br s)

元素分析:

計算値: C; 70.55, H; 4.84, N; 7.48  
実測値: C; 70.51, H; 4.78, N; 7.44

#### 【0072】製造例16

製造例6と同様にしてS-メチル 2-ナフタレンカルボチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 188-189°C

IR (KBr): 3018, 1656 cm<sup>-1</sup>

MS: 202 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.89 (3H, s), 7.71-7.82 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=8.7 Hz, 1.9 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.5 Hz, 1.7 Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.60 (1H, d, J=1.

7 Hz), 11.8 (1H, br s) 元素分析:  
計算値: C; 43.78, H; 3.67, N; 4.25  
実測値: C; 43.82, H; 3.60, N; 4.19  
【0073】実施例12

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(2-ナフチルメチレン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 239-240°C  
IR (KBr): 1633, 1581 cm<sup>-1</sup>  
MS: 454 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.20 (2H, s), 6.44 (2H, br s), 6.66 (1H, d, J=8.0), 7.27-7.79 (10H, m), 7.93-8.08 (4H, m), 8.08-8.18 (2H, m), 8.55 (1H, s), 10.27 (1H, br s)

元素分析:  
計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>3/4</sub>: C; 79.72, H; 5.29, N; 9.00

実測値: C; 79.72, H; 5.08, N; 8.91  
【0074】製造例17

製造例5と同様にして1-ナフタレンカルボニトリルから1-ナフタレンカルボチオアミドを得た。

mp: 125-126°C  
IR (KBr): 3390, 3248, 3124, 1616 cm<sup>-1</sup>

MS: 188 (M+1)  
NMR (DMSO, δ): 7.40-7.61 (4H, m), 7.90-7.98 (2H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 9.77 (1H, br s), 10.24 (1H, br s)

元素分析:  
計算値: C; 70.55, H; 4.84, N; 7.48  
実測値: C; 70.32, H; 4.78, N; 7.45  
【0075】製造例18

製造例6と同様にしてS-メチル 1-ナフタレンカルボチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 182-185°C  
IR (KBr): 2906, 1566 cm<sup>-1</sup>  
MS: 202 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 2.86 (3H, s), 7.66-7.83 (4H, m), 8.06-8.15 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8.1 Hz), 12.1 (1H, br s)

元素分析:  
計算値: C; 43.78, H; 3.67, N; 4.25  
実測値: C; 43.69, H; 3.63, N; 4.18  
【0076】実施例13

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(1-ナフチルメチレン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 188-193°C  
IR (KBr): 1653 cm<sup>-1</sup>  
MS: 454 (フリー体+1)  
NMR (DMSO, δ): 4.22 (2H, s), 7.28-7.49 (3H, m), 7.50-7.93 (8H, m), 7.96-8.11 (6H, m), 8.30 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.50 (1H, br s), 10.10 (1H, br s), 10.66 (1H, s), 11.86 (1H, br s)  
【0077】製造例19

製造例5と同様にして2-ビリジンカルボニトリルから2-ビリジンカルボチオアミドを得た。

mp: 131-133°C  
IR (KBr): 3346, 3145, 1603, 1576 cm<sup>-1</sup>

MS: 139 (M+1)  
NMR (DMSO, δ): 7.61 (1H, ddd, J=6.3 Hz, 1.2 Hz, 1.2 Hz), 7.97 (1H, ddd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz, 2.0 Hz), 8.51 (1H, ddd, J=6.9 Hz, 1.0 Hz, 1.0 Hz), 8.57-8.61 (1H, m), 9.92 (1H, br s), 10.16 (1H, br s)

【0078】製造例20  
製造例6と同様にしてS-メチル 2-ビリジンカルボチオイミデート・ヨウ化水素酸塩を得た。

mp: 149-151°C  
IR (KBr): 2951, 1670 cm<sup>-1</sup>  
MS: 160 (フリー体-MeSH+メタノール+Na+1)

NMR (DMSO, δ): 2.76 (3H, s), 7.78-7.85 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J=6.8 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz), 8.26 (1H, dd, J=6.8 Hz, 1.1 Hz), 8.81-8.85 (1H, m)

元素分析:  
計算値: C; 30.01, H; 3.24, N; 10.00

実測値: C; 30.03, H; 3.13, N; 9.82  
【0079】実施例14

実施例7と同様にしてN-[3-[アミノ(2-ビリジルメチレン)アミノ]フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 113-115°C  
IR (KBr): 1647 cm<sup>-1</sup>  
MS: 405 (M+1)  
NMR (DMSO, δ): 4.19 (2H, s), 6.55 (2H, br s), 6.67 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.27-7.73 (9H, m), 7.

93-8.00 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.64 (1H, d, J=4.5 Hz), 10.28 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 75.86, H; 5.09, N; 13.61

実測値: C; 75.79, H; 5.09, N; 13.38

#### 【0080】製造例21

N, N-ジメチルホルムアミド (85 ml) 中のN-(3-ニトロフェニル) ベンズアミド (4.12 g) に、5℃で水素化ナトリウム (748 mg) を加えた。5℃で10分間、その後室温で50分間撹拌した。5℃に冷却し、ヨウ化メチル (2.12 ml) を加えた。5℃で10分間、その後室温で50分間撹拌した。沈殿しないよう水 (200 ml) に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) を加え、分離した。水 (各200 ml の水で2回)、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラム (塩化メチレン/メタノール) を用いて精製し、N-メチル-N-(3-ニトロフェニル) ベンズアミド (4.05 g) を得た。

mp: 101-102℃

IR (KBr): 1648 cm<sup>-1</sup>

MS: 257 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.43 (3H, s), 7.23-7.33 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.9 Hz, 7.9 Hz), 7.62 (1H, dd, J=7.9 Hz, 2.0 Hz), 8.01 (1H, ddd, J=7.9 Hz, 2.0 Hz, 2.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J=2.0 Hz, 2.0 Hz)

元素分析:

計算値: C; 65.62, H; 4.72, N; 10.93

実測値: C; 65.42, H; 4.68, N; 10.84

#### 【0081】製造例22

N-メチル-N-(3-ニトロフェニル) ベンズアミド (1.92 g) のトルエン (10 ml) 中混合物に、五硫化二リン (1.0 g) を加え、還流下、1.5時間加熱した。冷却し、塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、濾過し、分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (シリカゲル50 g, 1:1ヘキサン:塩化メチレン) に、次いで500:1塩化メチレン/メタノールで精製し、N-メチル-N-(3-ニトロフェニル) ベンゾチオアミド (1.66 g) を得た。

mp: 112-115℃

IR (KBr): 1527 cm<sup>-1</sup>

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.83 (3H, br s), 7.15-7.24 (5H, m), 7.54 (1H, dd, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.19 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 61.75, H; 4.44, N; 10.29

実測値: C; 61.99, H; 4.42, N; 10.25

#### 【0082】製造例23

N-メチル-N-(3-ニトロフェニル) ベンゾチオアミド (0.80 g)、ヨウ化メチル (5 ml)、アセトニトリル (5 ml) の溶液を、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して、S-メチル N-メチル-N-(3-ニトロフェニル) ベンゾチオイミジウムヨード (1.29 g) を赤色の泡状物として得た。

#### 【0083】製造例24

製造例29と同様にN<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-(3-ニトロフェニル) ベンズアミジンを得た。

MS: 256 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.44 (3H, s), 7.25-7.43 (7H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.34 (1H, br s)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.9 (1H, br s), 3.56 (3H, s), 7.22-7.33 (7H, m), 7.81-7.89 (2H, m)

#### 【0084】製造例25

N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-(3-ニトロフェニル) ベンズアミジン (0.39 g)、メタノール (10 ml)、10% バラジウム炭 (80 mg) の溶液を、水素ガス雰囲気下で保持し、室温で5時間激しく撹拌した。セライトを通して濾過し、留去して、3-(N<sup>1</sup>-メチルイミノベンジルアミノ) アニリン (0.28 g) を得た。

mp: 166-167℃

IR (KBr): 3406, 3311, 3151, 1649, 1587, 1558 cm<sup>-1</sup>

MS: 226 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.27 (3H, s), 4.99 (2H, br s), 6.08 (1H, dd, J=7.9 Hz, 2.0 Hz), 6.18 (1H, dd, J=7.9 Hz, 2.0 Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.0 Hz, 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J=7.9 Hz, 7.9 Hz), 7.64 (1H, br s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>0.26</sub>: C; 73.18, H; 6.80, N; 18.29

実測値: C; 73.00, H; 6.75, N; 18.0

## 【0085】実施例15

実施例16と同様にしてN-[3-(N<sup>1</sup>-メチルイミノベンジルアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド・塩酸塩を得た。

mp: 159-160°C

IR (KBr): 1674, 1655 cm<sup>-1</sup>

MS: 418 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 3.55 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17-7.98 (12H, m), 7.90-8.01 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.55 (2H, br s), 10.46 (1H, s)

元素分析:

計算値: (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>)<sub>1/2</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>9/10</sub>: C; 70.

07, H; 5.84, N; 8.17

実測値: C; 70.40, H; 6.16, N; 7.79

## 【0086】製造例26

3-ニトロアニリン (4.14 g)、安息香酸 (4.03 g)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg)、1-[3-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩 (6.90 g)、塩化メチレン (60 ml) の混合物を、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (200 ml) で希釈し、食塩水、希塩酸 (3回)、水、希水酸化ナトリウム水溶液 (3回)、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。酢酸エチルから再結晶し、N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (4.20 g) を灰白色の結晶として得た。

mp: 158-160°C

IR (KBr): 3359, 3300, 1658 cm<sup>-1</sup>

MS: 243 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 7.52-7.71 (4H, m), 7.94-8.03 (3H, m), 8.20 (1H, d, d, J=8.2 Hz, 2.1 Hz, 0.9 Hz), 8.82 (1H, d, d, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 10.71 (1H, br s).

元素分析:

計算値: (C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>)<sub>1/5</sub>: C; 63.51, H; 4.2

6, N; 11.40

実測値: C; 63.44, H; 3.99, N; 11.42

## 【0087】製造例27

トルエン (10 ml) 中 N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (2.19 g) に、五硫化リン (0.56 g) を加えた。還流下1時間加熱した。さらに五硫化リン (0.56 g) を加え、さらに1時間還流した。冷却し、塩化メチレン (40 ml) で希釈し、シリカゲルカラム (シリカゲル 50 g, 2:1 塩化メチレン:ヘキサ

ン、次いで3:1、次いで純粋な塩化メチレン)の頂部に直接注ぎ、ヘキサン (10 ml) 中でスラリーにし、収集し、2時間風乾して、N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (1.19 g) を得た。

mp: 148-149°C

IR (KBr): 1535 cm<sup>-1</sup>

MS: 259 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 7.45-7.57 (3H, m), 7.74 (1H, d, d, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.85-7.88 (2H, m), 8.13 (1H, d, d, J=7.4 Hz, 2.2 Hz), 8.29 (1H, d, d, J=8.7 Hz), 8.94 (1H, s), 12.10 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 60.45, H; 3.90, N; 10.85

実測値: C; 60.47, H; 3.76, N; 10.83

## 【0088】製造例28

N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (0.84 g)、アセトニトリル (15 ml)、ヨウ化メチル (5 ml) の溶液を、室温で一晩 (25時間) 攪拌した。溶媒を留去し、次いで酢酸エチル (50 ml) を加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2回、各30 ml)、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラム (シリカゲル 50 g, 9:1 ヘキサン:酢酸エチル、塩化メチレンに加え) で精製し、S-メチル N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (0.65 g) を得た。

MS: 273 (M+1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.48 (3H, br s), 7.00-8.00 (9H, m)

## 【0089】製造例29

S-メチル N-(3-ニトロフェニル)ベンズアミド (0.65 g) に、メタノール中40%のメチルアミン (10 ml) を加えた。室温で24時間保持した。さらにメタノール中40%メチルアミン (10 ml) を加え、もう1日保持した。溶媒を留去し、水、水酸化ナトリウム水溶液、塩化メチレンを順次加え、分離し、塩化メチレンで抽出した (さらに2回、各50 ml)。硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、1-(N<sup>1</sup>-メチルアミノ)ベンジリデンアミノ-3-ニトロベンゼン (0.45 g) を得た。

mp: 93-95°C

IR (KBr): 3290, 1589 cm<sup>-1</sup>

MS: 256 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.88 (3H, d, J=4.6 Hz), 6.88-6.95 (1H, m), 7.12-7.35 (6H, m), 7.39-7.60 (2

H, m)

元素分析:

計算値+ (N-メチルベンズアミド)  $_{1/5}$ : C; 66.37, H; 5.28, N; 15.88

実測値: C; 66.01, H; 5.25, N; 15.62

#### 【0090】製造例30

1- (N<sup>1</sup>-メチルアミノベンジリデンアミノ) -3-ニトロベンゼン (0.40g)、鉄粉 (1.0g)、塩化アンモニウム (0.1g)、エタノール (10ml)、水 (5ml) の混合物を還流下1時間加熱した。室温に冷却し、セライトを通して濾過し、メタノール (100ml) で洗浄し、留去した。塩化メチレン (50ml) と希水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) に溶解した。分離し、塩化メチレンで抽出した (2回、各25ml)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール/アンモニア) で精製し、次いでメタノールで再結晶し、3- (N<sup>1</sup>-メチルアミノベンジリデンアミノ) アニリン (0.34g) を得た。

mp: 139-140°C

IR (KBr): 3348, 3228, 1616, 1585, 1547  $\text{cm}^{-1}$  MS: 226 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.79 (3H, s), 4.63 (2H, br s), 5.65 (1H, d, J=7.8Hz), 5.83 (1H, br s), 5.94 (1H, d, J=7.8Hz), 6.61 (1H, d, J=7.8Hz, 7.8Hz), 6.78 (1H, br s), 7.18-7.35 (5H, m)

元素分析:

計算値: C; 74.64, H; 6.71, N; 18.65

実測値: C; 74.30, H; 6.77, N; 18.50

#### 【0091】実施例16

3- (N<sup>1</sup>-メチルアミノベンジリデンアミノ) アニリン (113mg)、1-フルオレンカルボン酸 (105mg)、4-ジメチルアミノピリジン (12mg)、1- [3- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (192mg)、塩化メチレン (2.5ml) の混合物を、室温で2日間攪拌した。酢酸エチル (100ml) で希釈し、希水酸化ナトリウム水溶液 (3回、各50ml)、次いで食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール、次いで塩化メチレン/メタノール/アンモニア) で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-[3- (N<sup>1</sup>-メチルアミノベンジリデンアミノ) フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド (73mg) を得た。

mp: 114-116°C

IR (KBr): 3282, 1649  $\text{cm}^{-1}$

MS: 418 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.88 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.19 (1H, br d, J=7.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.20-7.45 (10H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=8.2Hz), 8.08 (1H, d, J=6.5Hz), 10.06 (1H, br s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)  $_1$ : C; 77.22, H; 5.79, N; 9.65

実測値: C; 77.17, H; 5.98, N; 9.37

#### 【0092】製造例31

S-メチル N-(3-ニトロフェニル)ベンゾチオイミデート (0.84g) とジメチルアミン・塩酸塩 (3.0g) の混合物を、190°Cで30分間加熱した。水と塩化メチレンを加え、強い塩基性になるまで水酸化ナトリウム水溶液を加えた。分離し、塩化メチレンで抽出し (2回、各25ml)、合わせた有機物を食塩水 (50ml) +1N水酸化ナトリウム (5ml) の水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、1- (N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノベンジリデンアミノ) -3-ニトロベンゼン (0.24g) を得た。

MS: 270 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.97 (6H, br s), 6.88 (1H, dd, J=8.2Hz), 7.10-7.22 (4H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.1Hz)。

#### 【0093】製造例32

製造例30と同様にして3- (N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノベンジリデンアミノ) アニリンを得た。

mp: 78-81°C

IR (KBr): 3429, 3332, 3220, 1577  $\text{cm}^{-1}$

MS: 240 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 2.82 (6H, s), 4.59 (2H, br s), 5.60 (1H, ddd, J=7.8Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 5.77 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.0Hz), 5.87 (1H, ddd, J=7.8Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m)

#### 【0094】実施例17

実施例 16 と同様にして N-[3-(N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノベンジリデンアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 111-113°C

IR (KBr): 1649 cm<sup>-1</sup>

MS: 432 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.89 (6H, br s), 4.13 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.05-7.21 (4H, m), 7.24-7.70 (8H, m), 7.98 (1H, d, J=7.0 Hz, 1.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J=7.3 Hz, 1.0 Hz), 10.00 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.5</sub>: C; 79.07, H; 5.95, N; 9.54

実測値: C; 79.26, H; 5.94, N; 9.33

【0095】製造例 33

製造例 26 と同様にして 4-クロロ-N-(3-ニトロフェニル)ベンゾアミドを得た。

mp: 185-186°C

IR (KBr): 3406, 1691 cm<sup>-1</sup>

MS: 277, 279 (M+1, C1 同位体)

NMR (DMSO, δ): 7.62-7.72 (3H, m), 7.94-8.06 (3H, m), 8.19 (1H, dd, J=8.0 Hz, 2.1 Hz), 8.79 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 10.76 (1H, s) 元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>1/10</sub>: C; 56.07, H; 3.33, N; 10.06

実測値: C; 55.84, H; 3.13, N; 9.94

【0096】製造例 34

製造例 27 と同様にして 4-クロロ-N-(3-ニトロフェニル)ベンゾチオアミドを得た。

mp: 164-166°C

IR (KBr): 3328, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS: 293, 295 (M+1, C1 同位体)

NMR (DMSO, δ): 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J=8.0 Hz, 1.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 12.15 (1H, br s)

元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.3</sub>: C; 52.37, H; 3.25, N; 9.40

実測値: C; 52.37, H; 2.94, N; 9.34

【0097】製造例 35

製造例 30 と同様にして 3-(4-クロロベンゾチオア

ミノ)アニリンを得た。

mp: 180-181°C

IR (KBr): 3388, 3176, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS: 263, 265 (M+1, C1 同位体)

NMR (DMSO, δ): 5.21 (2H, br s), 6.46 (1H, dd, J=8.0 Hz, 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.0 Hz, 2.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.6 Hz), 11.57 (1H, br s)

元素分析:

計算値 + (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>0.06</sub> + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.4</sub>: C; 57.16, H; 4.37, N; 10.22

実測値: C; 57.15, H; 4.04, N; 10.14

【0098】製造例 36

製造例 26 と同様にして N-[3-(4-クロロベンゾチオアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミドを得た。

mp: 255-256°C

IR (KBr): 1649 cm<sup>-1</sup>

MS: 455, 457 (M+1, C1 同位体)

NMR (DMSO, δ): 4.20 (2H, s), 7.32-7.76 (11H, m), 7.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.32 (1H, s), 10.49 (1H, s), 11.88 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.3</sub>: C; 70.44, H; 4.29, N; 6.08

実測値: C; 70.43, H; 4.16, N; 6.15

【0099】実施例 18

N-[3-(4-クロロベンゾチオアミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド (0.15g)、アセトニトリル (4ml)、ヨウ化メチル (4ml) の混合物を、室温で 72 時間攪拌し、テトラヒドロフラン (4ml) と 28% アンモニア水 (2ml) を加えた。室温で 48 時間攪拌後、酢酸エチル (100ml) を加え、水 (3回、各 50ml)、食塩水 (50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留置した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、そしてメタノールで再結晶し、N-[3-(N<sup>1</sup>-メチルイミノ(4-クロロベンジル)アミノ)フェニル]-1-フルオレンカルボキサミド (36mg) を得た。

mp: 193-194°C

IR (KBr): 1653, 1589, 1550 cm<sup>-1</sup>



MS: 452, 454 (M+1, C1同位体)  
NMR (DMSO,  $\delta$ ): 3.39 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.35-7.46 (7H, m), 7.51-7.70 (4H, m), 7.97 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.25 (1H, br s), 10.28 (1H, s).

元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.4</sub>: C; 73.24, H; 5.00, N; 9.15

実測値: C; 73.21, H; 5.10, N; 8.97

【0100】製造例37

1-カルバゾールカルボン酸(1.0g)のジクロロメタン(10ml)中溶液に、常温で3-ニトロアニリン(0.65g)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩(1.81g)を加えた。常温で70時間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルの混合物に入れ、分離した有機層を塩酸(2N)、水、食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し残渣を得、これをn-ヘキサン中2%-20%酢酸エチルで溶出するシリカゲル(100ml)を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(3-ニトロフェニル)-1-カルバゾールカルボキサミド(225mg)を得た。

LD-mass: 332.2 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 7.10-7.50 (3H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.95-5.08 (1H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.42 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.00-9.10 (1H, m), 10.83 (1H, s), 11.60 (1H, s)

【0101】製造例38

N-(3-ニトロフェニル)-1-カルバゾールカルボキサミド(220mg)のテトラヒドロフラン(6ml)とメタノール(2ml)の混合液中溶液にパラジウム炭(10%, 50%湿式, 40mg)を加え、得られた混合物を常圧の水素下で3時間水素化した。触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮し残渣を得、これをメタノールで粉砕し、N-(3-アミノフェニル)-1-カルバゾールカルボキサミド(79mg)を得た。

APC1-mass: 302 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 5.09 (2H, s), 6.90-7.50 (6H, m), 7.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.4 Hz), 10.08 (1H, s), 11.45 (1H, s)

【0102】実施例19

N-(3-アミノフェニル)-1-カルバゾールカルボキサミド(75mg)のエタノール(5ml)中懸濁液にS-メチルベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(70mg)を加え、混合物を90℃で2時間加熱した。常温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタンと炭酸カリウム水溶液の混合物に入れ、分離した有機層を食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン中0-20%メタノールで溶出するシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-1-カルバゾールカルボキサミド(51mg)を得た。

APC1-mass: 405 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 6.48 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.10-7.65 (9H, m), 7.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80-8.07 (2H, m), 8.07-8.25 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 10.31 (1H, s), 11.51 (1H, s)

【0103】製造例39

2,3-ジメチル-7-インドルカルボン酸(0.50g)のジクロロメタン中溶液に3-第三級ブトキシカルボニルアミノアニリン(0.55g)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミド・塩酸塩(1.27g)を常温で加えた。常温で70時間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルの混合物に入れ、分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し残渣を得、これをn-ヘキサン中0.5%-5%酢酸エチルで溶出するシリカゲル(100ml)を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2,3-ジメチル-7-インドルカルボキサミド(383mg)を得た。

APC1-mass: 380 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.49 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.00-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.43-7.53 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.07 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.18 (1H, s), 10.72 (1H, s)

【0104】製造例40

N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2,3-ジメチル-7-インドルカルボキサミド(374mg)のジクロロメタン(0.8ml)とアニソール(0.4ml)の混合液中溶液にトリフルオロ酢酸(1.2ml)を常温で加えた。3時間常温で攪拌した後、混合物を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液(10%)と食塩水で続けて

洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し、粗製N-(3-アミノフェニル)-2, 3-ジメチル-7-インドールカルボキサミドを得、これをさらに精製せず次の工程に使用した。

#### 【0105】実施例20

粗製N-(3-アミノフェニル)-2, 3-ジメチル-7-インドールカルボキサミドのエタノール(2 ml)中懸濁液に、S-メチル ペンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(137 mg)を加え、そして混合物を90℃で2時間加熱した。常温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタンと炭酸カリウム水溶液(10%)の混合液に入れ、分離した有機層を食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン中1-20%メタノールで溶出するシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-2, 3-ジメチル-7-インドールカルボキサミド(111 mg)を得た。

LD-mass : 383.3 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 6.55 (2H, br s), 6.64 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.07 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.25-7.68 (7H, m), 7.73 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.90-8.10 (2H, m), 10.14 (1H, s), 10.76 (1H, s)

#### 【0106】製造例41

2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボン酸(0.20 g)のジクロロメタン(5 ml)中溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.161 g)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.286 g)を続けて加えた。常温で2時間攪拌した後、混合物に3-第三級ブトキシカルボニルアミノアニリン(0.207 g)と4-ジメチルアミノピリジン(0.145 g)を常温で続けて加えた。常温で70時間攪拌した後、反応混合物を水とジクロロメタンの混合液に入れ、分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し残渣を得、これをジソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボキサミド(0.325 g)を得た。

APC1-mass : 292 (m/z, [M-Boc+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.49 (9H, s), 2.35-2.60 (2H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 6.97-7.30 (3H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.08 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.19 (1H, s), 10.95 (1H, s)

#### 【0107】製造例42

N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボキサミド(0.303 g)のジクロロメタン(0.6 ml)とアニソール(0.3 ml)の混合液中溶液に、常温でトリフルオロ酢酸(0.9 ml)を加えた。常温で1時間攪拌した後、混合物を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液(10%)と食塩水で続けて洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し残渣を得、これをジソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-アミノフェニル)-2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボキサミド(0.161 g)を得た。

APC1-mass : 292 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

#### 【0108】実施例21

N-(3-アミノフェニル)-2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボキサミド(50 mg)のエタノール(2 ml)中懸濁液にS-メチル ペンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(48 mg)を加え、そしてその混合物を90℃で2時間加熱した。常温に冷却した後、反応混合物をジクロロメタンと炭酸カリウム水溶液(10%)の混合液に入れ、分離した有機層を食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン中1-20%メタノールで溶出するシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-2, 3-シクロペンテノ-7-インドールカルボキサミド(18 mg)を得る。

APC1-mass : 395 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.30-3.00 (6H, m), 6.40-6.95 (3H, m), 6.95-8.10 (11H, m), 10.27 (1H, s), 10.98 (1H, s)

#### 【0109】製造例43

2-ヒドラジン安息香酸塩(3.81 g)の酢酸(24 ml)中懸濁液に常温で1, 1-トリフルオロ-2-ブタン-2-オール(2.5 g)の酢酸(6 ml)中溶液を滴下した。常温で1時間攪拌した後、混合物を1時間70℃で保温した。混合物に塩酸(6 N, 24 ml)を加え、得られた混合物を110℃でさらに6.5時間攪拌した。混合物に水(60 ml)を加え、混合物を5℃に冷却した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄し、3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボン酸(0.78 g)を得た。

LD-mass : 242.1 (m/z, [M-H]<sup>+</sup>)  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.44 (3H, q, J=2.1 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.7 Hz), 11.13 (1H, s), 13.22 (1H, br s)

#### 【0110】製造例44

3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボン酸(0.20g)のジクロロメタン(8ml)中溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.133g)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.237g)を続けて加えた。常温で2時間攪拌した後、混合物に3-第三級ブトキシカルボニルアミノアニリン(0.171g)と4-ジメチルアミノピリジン(0.122g)を常温で続けて加えた。常温で70時間攪拌した後、反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に入れ、分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し残渣を得、これをトルエンとジソプロピルエーテルの混合液で粉砕し、N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボキサミド(204mg)を得た。  
APC1-mass: 334 (m/z, [M-Boc+H])

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, q, J=2.1Hz), 7.05-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82-8.15 (3H, m), 9.38 (1H, s), 10.39 (1H, s), 11.41 (1H, s)

#### 【0111】製造例45

N-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノフェニル)-3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボキサミド(0.19g)のジクロロメタン(0.4ml)とアニソール(0.2ml)の混合液中溶液に、常温でトリフルオロ酢酸(0.6ml)を加えた。常温で1.5時間攪拌した後、混合物を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液(10%)と食塩水で続けて洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下で留去し、粗製N-(3-アミノフェニル)-3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボキサミドを灰色の粉末として得、これをさらに精製せず次の工程に使用した。

APC1-mass: 334 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.44 (3H, q, J=2.1Hz), 5.08 (2H, s), 6.25-6.40 (1H, m), 6.82-7.35 (4H, m), 7.91 (2H, d, J=7.4Hz), 10.11 (1H, s), 11.39 (1H, s)

#### 【0112】実施例22

粗製N-(3-アミノフェニル)-3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボキサミド(75mg)のエタノール(2ml)中懸濁液に、S-メチルベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(61.2mg)を加え、混合物を90℃で2時間加熱した。常温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタンと炭酸カリウム水溶液(10%)の混合液に入れ、分離した有機層を食塩

水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン中1-20%メタノールで溶出するシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-メチル-2-トリフルオロメチル-7-インドールカルボキサミド(57mg)を得た。

APC1-mass: 437 (m/z, [M+H]<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.43 (3H, q, J=2.1Hz), 6.60 (2H, br s), 6.69 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.60 (7H, m), 7.80-8.10 (4H, m), 10.36 (1H, s), 11.45 (1H, s)

#### 【0113】製造例46

7-ニトロ-1-フルオレンカルボン酸(1.28g)、n-プロパノール(25ml)、パラトルエンスルホン酸(160mg)の混合物を、還流下72時間加熱した。室温まで冷却し、30分間保持し、次いで濾過によって収集し、n-プロパノールで洗浄し(2回、各5ml)、一晩乾燥し、n-プロピル 7-ニトロ-1-フルオレンカルボキシレート(1.12g)を灰色の粉末として得た。

mp: 133-134℃

IR (KBr): 2966, 1711, 1520 cm<sup>-1</sup>

MS: 298 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 1.04 (3H, t, J=7.4Hz), 1.81 (2H, dt, J=7.2Hz, 7.2Hz), 4.31 (2H, t, J=6.5Hz), 4.36 (2H, s), 7.65 (1H, dd, J=7.7Hz, 7.7Hz), 8.05 (1H, d, J=6.9Hz), 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 8.37 (1H, d, J=6.9Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz)

元素分析:

計算値 + (H<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>: C; 68.26, H; 5.12, N; 4.68

実測値: C; 68.21, H; 5.01, N; 4.63

#### 【0114】製造例47

n-プロピル 7-ニトロ-1-フルオレンカルボキシレート(1.07g)、鉄粉(1.1g)、塩化アンモニウム(0.1g)、n-プロパノール(10ml)、水(5ml)の混合物を、還流下20分間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、1:1塩化メチレン:メタノール(200ml)で洗浄し、留去した。塩化メチレン(100ml)と水(100ml)に溶解し、分離し、塩化メチレンで抽出した(2回、各25ml)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラム(シリカゲル50g, 500:1塩化メチレン:メタノール)で250:1, 次いで100:1)で精製し、メタノールで再

結晶し、*n*-プロピル 7-アミノ-1-フルオレンカルボキシレート (0.80 g) を黄色の結晶として得た。

mp: 135–136°C

IR (KBr): 3456, 3361, 2968, 1707 cm<sup>-1</sup>

MS: 268 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.78 (2H, d, t, J=7.2 Hz, 7.2 Hz), 4.03 (2H, s), 4.27 (2H, t, J=6.5 Hz), 5.30 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=7.7 Hz, 7.7 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.5 Hz)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>0.1</sub>: C; 75.87, H; 6.44, N; 5.20

実測値: C; 75.67, H; 6.37, N; 5.23

【0115】製造例 48

テトラヒドロフラン (1.0 ml) を *n*-プロピル 7-アミノ-1-フルオレンカルボキシレート (267 mg) に加え、次いで水 (0.5 ml) 続いて 48% フッ化水素酸 (1.0 ml) を加えた。5°C で水 (0.5 ml) 中亜硝酸ナトリウム (79 mg) を加えた。10 分間反応させた後、濾過によって収集し、メタノール (2 回、各 1 ml)、イソプロピルエーテル (2 回、各 1 ml) で洗浄し、5 分間風乾し、(0.42 g) の中間生成物を薄い緑色の固体として得、ただちに次の反応に使用した。キシレン (10 ml) 中で還流下、30 分間加熱した。冷却し、塩化メチレン (100 ml) で希釈し、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、分離し、塩化メチレンで抽出した (2 回、各 25 ml)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲラム (シリカゲル 50 g, 2:1 ヘキサン: 塩化メチレン, 次いで 1:1) で精製し、次いでヘキサンで再結晶し、*n*-プロピル 7-フルオロ-1-フルオレンカルボキシレート (0.17 g) を白色の結晶として得た。

mp: 81–82°C

IR (KBr): 1705 cm<sup>-1</sup>

MS: 293 (M+Na)

NMR (DMSO, δ): 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.79 (2H, d, t, J=7.2 Hz, 7.2 Hz), 4.24 (2H, s), 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=9.1 Hz, 9.1 Hz, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.0 Hz),

7.56 (1H, dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.5 Hz, 5.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.3 Hz)

元素分析:

計算値: C; 75.54, H; 5.59, N; 0.00

実測値: C; 75.73, H; 5.69, N; 0.06

【0116】製造例 49

*n*-プロピル 7-フルオロ-1-フルオレンカルボキシレート (0.15 g) とメタノール (20 ml) の混合物に、1*N* 水酸化ナトリウム (2 ml) を加えた。室温で一晩攪拌し、さらに 1*N* 水酸化ナトリウム (3 ml) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、水 (50 ml) を加え、次いで 1*N* 塩酸 (10 ml) を加えた。30 分間保持した後、濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下 60°C で一晩乾燥し、7-フルオロ-1-フルオレンカルボン酸 (121 mg) を白色の結晶として得た。

mp: 237–242°C

IR (KBr): 3059–2557, 1687 cm<sup>-1</sup>

MS: 227 (M–1)

NMR (DMSO, δ): 4.24 (2H, s), 7.25 (1H, ddd, J=9.6 Hz, 9.6 Hz, 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.7 Hz, 7.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.4 Hz, 5.2 Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.5 Hz, 0.9 Hz), 13.1 (1H, br s)

【0117】製造例 50

3-ニトロアニリン (146 mg)、7-フルオロ-1-フルオレンカルボン酸 (121 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (192 mg)、塩化メチレン (2.5 ml) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水、希塩酸 (3 回、各 100 ml) で洗浄し、次いで希水酸化ナトリウム水溶液 (3 回、各 100 ml) と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去し、*N*- (3-ニトロフェニル) -7-フルオロ-1-フルオレンカルボキサミド (72 mg) を赤色の結晶として得た。

mp: 207–209°C

IR (KBr): 3317, 1653 cm<sup>-1</sup>

MS: 349 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.25 (2H, s), 7.21–9.7.33 (1H, m), 7.42–7.85 (4H, m), 7.95–8.21 (4H, m), 8.87 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 1

0.81 (1H, s)

【0118】製造例51

N-(3-ニトロフェニル)-7-フルオロ-1-フルオレンカルボキサミド (72 mg)、鉄粉 (1.0 g)、塩化アンモニウム (0.1 g)、エタノール (10 ml)、水 (5 ml) の混合物を、還流下1時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、1:1 メタノール:塩化メチレン(100 ml)で洗浄し、留去し、塩化メチレン:メタノール(10:1) (50 ml) と希水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) に溶解し、分離し、塩化メチレンで抽出した (2回、各25 ml)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去し、N-(3-アミノフェニル)-7-フルオロ-1-フルオレンカルボキサミド (48 mg) を灰色の粉末として得た。

MS: 319 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 4.18 (2H, s), 5.09 (2H, br s), 6.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.81-7.02 (2H, m), 7.10-7.33 (2H, m), 7.43-7.77 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m), 10.02 (1H, br s)

【0119】実施例23

S-メチル ベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩 (279 mg)、N-(3-アミノフェニル)-7-フルオロ-1-フルオレンカルボキサミド (48 mg)、メタノール (2 ml) の混合物を、室温下で1時間還流下加熱した。冷却し、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水 (100 ml) と十分な水酸化ナトリウム水溶液で強い塩基性にした。分離し、食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。

シリカゲルカラム(シリカゲル 50 g, 50:1 塩化メチレン:メタノール→500:10:1 塩化メチレン:メタノール:アンモニア→100:10:1)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-[3-(アミノベンジリデンアミノ)フェニル]-7-フルオロ-1-フルオレンカルボキサミド (27 mg) を灰色の粉末として得た。

mp: 116-119°C

IR (KBr): 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 422 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 4.21 (2H, s), 6.55 (2H, br s), 6.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.18-7.39 (2H, m), 7.39-7.64 (7H, m), 7.71 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.91-8.18 (4H, m), 10.28 (1H, br s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>1.86</sub>: C; 71.31, H; 5.2

5, N; 9.24

実測値: C; 71.51, H; 5.41, N; 8.85

【0120】製造例52

実施例30と同様にしてN-(3-ニトロフェニル)ベンズアミドからN-(3-アミノフェニル)ベンズアミドを得た。

mp: 120-124°C

IR (KBr): 3444, 3352, 1649 cm<sup>-1</sup>

MS: 213 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 5.08 (2H, br s), 6.30 (1H, dd, J=7.9 Hz, 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J=7.9 Hz, 2.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.9 Hz, 7.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 7.43-7.61 (3H, m), 7.92 (2H, dd, J=7.6 Hz, 1.4 Hz), 9.94 (1H, br s)

【0121】実施例24

実施例7と同様にしてN-[3-(イミノベンジリアミノ)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩を得た。

mp: 241-242°C

IR (KBr): 1657 cm<sup>-1</sup>

MS: 316 (フリー体+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 7.21 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.48-8.12 (13H, m), 9.08 (1H, s), 9.89 (1H, s), 10.59 (1H, s), 11.57 (1H, s)

元素分析:

計算値+ (H<sub>2</sub>O)<sub>0.9</sub> (EtOAc)<sub>0.5</sub>: C; 64.12, H; 5.58, N; 10.20

実測値: C; 64.12, H; 5.55, N; 10.58

【0122】製造例53

製造例26と同様にして3-メトキシ安息香酸からN-(3-ニトロフェニル)-3-メトキシベンズアミドを得た。

mp: 147-149°C

IR (KBr): 3325, 1657 cm<sup>-1</sup>

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ): 3.85 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=8 Hz), 7.44-7.60 (4H, m), 7.66 (1H, dd, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.80 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 10.67 (1H, br s)

【0123】製造例54

製造例30と同様にしてN-(3-アミノフェニル)-3-メトキシベンズアミドを得た。

mp: 133-135°C

IR (KBr) : 3442, 3357, 3213, 1651  $\text{cm}^{-1}$

MS : 243 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 3.83 (3H, s), 5.08 (2H, br s), 6.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 7.9 Hz), 7.05-7.19 (2H, m), 7.37-7.55 (3H, m), 9.91 (1H, br s)

【0124】実施例25

実施例7と同様にしてN-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-メトキシベンズアミド・塩酸塩を得た。

mp : 163-166 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 1657  $\text{cm}^{-1}$

MS : 346 (フリー体+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 3.85 (3H, s), 7.17-7.23 (2H, m), 7.42-7.99 (10H, m), 8.06 (1H, s), 9.10 (1H, br s), 9.90 (1H, br s), 10.57 (1H, s), 11.58 (1H, s)

元素分析:

計算値+ ( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>2.0</sub>: C; 63.84, H; 5.84, N; 10.15

実測値: C; 63.52, H; 5.72, N; 9.91

【0125】製造例55

製造例26と同様にしてN-(3-ニトロフェニル)-2-ナフタミドを得た。

mp : 177-178 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3273, 1649  $\text{cm}^{-1}$

MS : 293 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 7.64-7.73 (3H, m), 7.96-8.08 (5H, m), 8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.64 (1H, s), 8.86 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 2.1 Hz), 10.89 (1H, s)

【0126】製造例56

製造例30と同様にしてN-(3-アミノフェニル)-2-ナフタミドを得た。

mp : 187-189 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3431, 3346, 3248, 1643  $\text{cm}^{-1}$

MS : 263 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 5.10 (2H, br s), 6.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.58-7.68 (2H, m), 7.95-8.17 (4H, m), 8.54 (1H, s), 10.12 (1H, s)

【0127】実施例26

実施例7と同様にしてN-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-2-ナフタミドを得た。

mp : 137-138 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 1628  $\text{cm}^{-1}$

MS : 366 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 6.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.80 (2H, br s), 7.34 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.41-7.75 (7H, m), 7.90-8.18 (6H, m), 8.58 (1H, s), 10.38 (1H, s)

元素分析:

計算値+ ( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>4/5</sub>: C; 75.89, H; 5.47, N; 11.06

実測値: C; 75.93, H; 5.22, N; 11.08

【0128】製造例57

製造例26と同様にしてN-(3-ニトロフェニル)-1-ナフタミドを得た。

mp : 159-161 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3224, 1651  $\text{cm}^{-1}$

MS : 293 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 7.59-7.73 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 1.2 Hz), 7.97-8.24 (5H, m), 8.88 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 2.1 Hz), 11.06 (1H, br s)

元素分析:

計算値+ ( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>1/4</sub>: C; 68.80, H; 4.24, N; 9.44

実測値: C; 68.81, H; 4.14, N; 9.33

【0129】製造例58

製造例30と同様にしてN-(3-アミノフェニル)-1-ナフタミドを得た。

mp : 160-161 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 1655  $\text{cm}^{-1}$

MS : 263 (M+1)

NMR (DMSO,  $\delta$ ) : 5.11 (2H, br s), 6.33 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7 Hz, 7 Hz), 7.18 (1H, br s), 7.54-7.73 (4H, m), 7.95-8.12 (3H, m), 10.26 (1H, br s)

元素分析:

計算値+ ( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>1/3</sub>: C; 76.10, H; 5.51, N; 10.44

実測値: C; 76.15, H; 5.32, N; 10.39

【0130】実施例27

実施例7と同様にしてN-(3-(イミノベンジルアミノ)フェニル)-1-ナフタミド・塩酸塩を得た。

mp: 254-256°C

IR (KBr): 3186, 3053, 2920, 1647 cm<sup>-1</sup>

MS: 366 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.50-7.84 (9H, m), 7.90-8.22 (6H, m), 9.14 (1H, s), 9.82 (1H, s), 10.90 (1H, s), 11.60 (1H, s)

【0131】製造例59

製造例26と同様にしてN-(3-ニトロフェニル)-3-インドールカルボキサミドを得た。

mp: 237-238°C

IR (KBr): 3373, 3313, 1641 cm<sup>-1</sup>

MS: 282 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 7.12-7.28 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=8 Hz, 2 Hz), 8.16-8.23 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 10.18 (1H, s), 11.84 (1H, br s)

【0132】製造例60

製造例30と同様にしてN-(3-アミノフェニル)-3-インドールカルボキサミドを得た。

mp: 219-222°C

IR (KBr): 1624 cm<sup>-1</sup>

MS: 252 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.02 (2H, br s), 6.28 (1H, m), 6.70-7.50 (6H, m), 8.15-8.35 (2H, m), 9.40 (1H, br s), 11.67 (1H, s)

元素分析:

計算値+(H<sub>2</sub>O)<sub>1/3</sub>: C: 70.02, H: 5.35, N: 16.33

実測値: C: 69.99, H: 5.18, N: 16.19

【0133】実施例28

実施例7と同様にしてN-(3-(イミノベンジルアミノ)フェニル)-3-インドールカルボキサミドを得た。

mp: 234-236°C

IR (KBr): 3498, 3390, 3249, 1635 cm<sup>-1</sup>

MS: 355 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.27 (2H, br s), 6.54 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.08-7.38 (4H, m), 7.40-7.58 (5

H, m), 7.95-8.04 (2H, m), 8.20 (1H, dd, J=8.2 Hz, 1.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.62 (1H, s)

【0134】製造例61

5-メチルチオ-6-トリフルオロメチルインドリン(1.00 g)のジクロロメタン(20 ml)中溶液に、3-ニトロフェニルイソシアネート(0.70 g)を加えた。混合物を常温で1時間攪拌し、得られた沈殿物を収集し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥し、N-(3-ニトロフェニル)-5-メチルチオ-6-トリフルオロメチル-1-インドリンカルボキサミド(1.62 g)を得た。

IR (KBr): 1678 cm<sup>-1</sup>

MS: 398 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.52 (3H, s), 3.29 (2H, t, J=9 Hz), 4.23 (2H, t, J=9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8 Hz, J=2 Hz), 8.05 (1H, d, J=8 Hz, J=1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.57 (1H, t, J=2 Hz), 9.11 (1H, s)

【0135】製造例62

N-(3-ニトロフェニル)-5-メチルチオ-6-トリフルオロメチル-1-インドリンカルボキサミド(1.60 g)のエタノール(50 ml)と水(25 ml)中懸濁液に、穏やかな還流下、塩化アンモニウム(0.15 g)と鉄粉(1.35 g)を加えた。還流をさらに1時間続け、そして冷却した。無機物をセライトを通した濾過によって除去した。セライトをエタノールとクロロホルム-メタノール(9:1 v/v, 100 ml)で連続して洗浄した。合わせた濾過物を留去し、水酸化ナトリウム水溶液(0.1N, 100 ml)とクロロホルム-メタノール(9:1 v/v, 100 ml)の間に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、留去し、ジソプロピルエーテルで粉砕し、N-(3-アミノフェニル)-5-メチルチオ-6-トリフルオロメチル-1-インドリンカルボキサミド(1.58 g)を得た。

IR (KBr): 1658, 1608 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.50 (3H, s), 3.24 (2H, t, J=8 Hz), 4.16 (2H, t, J=8 Hz), 5.02 (2H, br s), 6.25 (1H, d, J=9 Hz), 6.64 (1H, d, J=9 Hz), 6.80-7.00 (2H, m), 7.44 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s)

【0136】実施例29

N-(3-アミノフェニル)-5-メチルチオ-6-トリフルオロメチル-1-インドリンカルボキサミド

(0.50 g)のメタノール(20 ml)中混合物に、S-メチル ペンゾチオイミデート・塩酸塩(0.76 g)を加えた。混合物を14時間還流し、冷却後、混合物を留去し、クロロホルム(100 ml)と水酸化ナトリウム水溶液(1 N, 50 ml)で分配した。有機層を得、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去し、クロロホルム-メタノール(0-10%, v/v)で溶出するシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-5-メチルチオ-6-トリフルオロメチル-1-インドリンカルボキサミド(0.20 g)を得た。

mp: 207-208°C

IR (KBr): 1653, 1633, 1599 cm<sup>-1</sup>

MS: 471 (M+1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.50 (3H, s), 3.26 (2H, t, J=8 Hz), 4.20 (2H, t, J=8 Hz), 6.26 (2H, br s), 6.54 (1H, br s), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.50 (4H, m), 7.90-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.55 (1H, s)

#### 【0137】製造例63

7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-カルボン酸(225 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(162 mg)の塩化メチレン(5 ml)中懸濁液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(288 mg)を加え、混合物を1時間攪拌した。混合物にN-(3-アミノフェニル)カルバミン酸第三級ブチルエステル(208 mg)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(183 mg)を加え、混合物を12時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を1%メタノールのクロロホルム中溶液で溶出するシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、[3-[7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-イルカルボニル] アミノ] フェニル]カルバミン酸 第三級ブチルエステル(315 mg)を得た。ESI-mass: 315 (m/z, (M-t B o c)+H)<sup>+</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.48 (9H, s), 2.95 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.0-7.4 (5H, m),

7.54 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.93 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.92 (1H, s)

#### 【0138】製造例64

[3-[7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン-4-イルカルボニル] アミノ] フェニル]カルバミン酸 第三級ブチルエステル(207 mg)のエタノール(4 ml)溶液に、4N塩化水素のジオキサン溶液(4 ml)を加えた。混合物を2時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで粉砕し、濾取し、乾燥して、N-(3-アミノフェニル)-4-[7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン]カルボキサミド・塩酸塩(175 mg)を得た。

APCI-mass: 315 (m/z, (M (free form)+H)<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.97 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.26 (2H, t, J=4.5 Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.41 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.89 (1H, s), 10.28 (1H, s), 9.4-10.8 (2H, br s)

#### 【0139】実施例30

N-(3-アミノフェニル)-4-[7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン]カルボキサミド・塩酸塩(140 mg), S-メチル ペンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩(112 mg)および酢酸ナトリウム(49 mg)の2-プロパノール(3 ml)中懸濁液を2時間還流し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥して、N-[3-(アミノベンジリデンアミノ)フェニル]-4-[7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン](97 mg)を得た。

APCI-mass: 418 (m/z, (M+H)<sup>+</sup>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.96 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.2-6.4 (2H, m), 6.5-6.7 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (1H, s), 7.1-7.6 (8H, m), 7.54 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.9-8.0 (1H, m), 9.86 (1H, s)



(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	キーワード' (参考)
A 6 1 K 31/4402		A 6 1 K 31/4402	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
25/06		25/06	
25/18		25/18	
25/20		25/20	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
25/30		25/30	
43/00	1 1 4	43/00	1 1 4
C 0 7 D 209/42		C 0 7 D 209/42	
209/88		209/88	
209/94		209/94	
213/36		213/36	
313/08		313/08	
(72) 発明者 山田 明		F ターム (参考)	4C055 AA01 BA02 BA27 BB04 BB10
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号			CA01 DA01
藤沢薬品工業株式会社内			4C062 JJ13
(72) 発明者 富島 昌紀			4C086 AA01 AA02 AA03 BA10 BC10
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号			BC12 BC13 BC17 MA01 MA04
藤沢薬品工業株式会社内			NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12
(72) 発明者 加藤 眞行			ZA16 ZA18 ZC14 ZC39 ZC42
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号			4C204 AB20 BB01 CB03 CB25 CB26
藤沢薬品工業株式会社内			DB01 DB02 EB01 EB03 FB01
			GB22
			4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31
			MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05
			ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZC14
			ZC39 ZC42
			4H006 AA01 AB21

jp2001220375/pn

\*\* SS 14: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.  
 AN - 2001-609824 [70]  
 XA - C2001-181868  
 TI - Novel amide compounds having 5-hydroxytryptamine antagonistic action  
 DC - B05  
 PA - (FUJII) FUJISAWA PHARM CO LTD  
 IN - GLEN ; ITO K; KATO M; TOMIJIMA M; YAMADA A  
 NP - 1  
 NC - 1  
 PN - JP2001220375 A 20010814 DW2001-70 C07C-257/18 Jpn 25p \*  
 AP: 2000JP-0359201 20001127  
 PR - 1999JP-0340333 19991130  
 IC - C07D-213/36; A61K-031/167; A61K-031/335; A61K-031/403; A61K-031/404;  
 A61K-031/4402; A61P-025/00; A61P-025/06; A61P-025/18; A61P-025/20;  
 A61P-025/22; A61P-025/24; A61P-025/28; A61P-025/30; A61P-043/00;  
 C07C-257/18; C07D-209/42; C07D-209/88; C07D-209/94; C07D-313/08;  
 C07D-213/00; C07C-257/00; C07D-209/00; C07D-313/00  
 ICAA- C07D-213/36 [2006-01 A F I R - ]; A61K-031/167 [2006-01 A L I R - ];  
 A61K-031/335 [2006-01 A L I R - ]; A61K-031/403 [2006-01 A L I R - ];  
 A61K-031/404 [2006-01 A L I R - ]; A61K-031/4402 [2006-01 A L I R - ];  
 ; A61P-025/00 [2006-01 A L I R - ]; A61P-025/06 [2006-01 A L I R - ];  
 A61P-025/18 [2006-01 A L I R - ]; A61P-025/20 [2006-01 A L I R - ];  
 A61P-025/22 [2006-01 A L I R - ]; A61P-025/24 [2006-01 A L I R - ];  
 A61P-025/28 [2006-01 A L I R - ]; A61P-025/30 [2006-01 A L I R - ];  
 A61P-043/00 [2006-01 A L I R - ]; C07C-257/18 [2006-01 A L I R - ];  
 C07D-209/42 [2006-01 A L I R - ]; C07D-209/88 [2006-01 A L I R - ];  
 C07D-209/94 [2006-01 A L I R - ]; C07D-313/08 [2006-01 A L I R - ]  
 ICCA- C07D-213/00 [2006 C F I R - ]; A61K-031/167 [2006 C L I R - ];  
 A61K-031/335 [2006 C L I R - ]; A61K-031/403 [2006 C L I R - ];  
 A61K-031/4402 [2006 C L I R - ]; A61P-025/00 [2006 C L I R - ];  
 A61P-043/00 [2006 C L I R - ]; C07C-257/00 [2006 C L I R - ];  
 C07D-209/00 [2006 C L I R - ]; C07D-313/00 [2006 C L I R - ]  
 AB - JP2001220375 A  
 NOVELTY: An amide compound or its salt is new.  
 - DESCRIPTION: A compound of formula: R1-A-X-NHCO-R2 or its salt is new.  
 R1 = optionally substituted aryl or optionally substituted  
 heterocyclic; R2 = optionally substituted condensed phenyl, optionally  
 substituted phenyl, or indolin-1-yl substituted with lower alkylthio  
 and trihalo(lower)alkyl; A = -C(NR3R4)-N- or -C(=NH)-N(R5)-; R3-R5 =  
 independently H or lower alkyl; X = phenylene or lower alkylene.  
 - ACTIVITY: none given  
 - MECHANISM OF ACTION: 5-Hydroxytryptamine 2c receptor antagonism  
 - USE: The amide compound is useful for treatment or prevention of  
 impairment of central nerve system, abstinence symptom by drug abuse,  
 schizophrenia, and diseases relating to head injury.  
 - ADVANTAGE: The amide compound has 5-hydroxytryptamine antagonistic  
 action.  
 MC - CPI: B10-A17 B14-J01B3 B14-J04 B14-M01  
 UP - 2001-70

st en